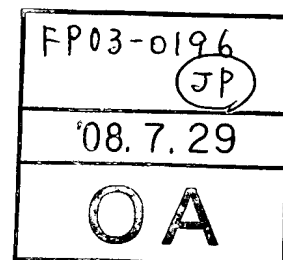




PCT

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b>  <b>A61K 9/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b>  <b>WO95/31190</b>  <b>(43) 国際公開日</b>  <b>1995年11月23日(23.11.95)</b>
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP95/00946 <b>(22) 国際出願日</b> 1995年5月18日(18.05.95)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平6/128162 1994年5月18日(18.05.94) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ)</b> 中村克宏(NAKAMURA, Katsuhiko)[JP/JP] 古賀伸裕(KOGA, Nobuyuki)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 村山みどり(MURAYAMA, Midori) 〒150 東京都渋谷区恵比寿4-20-2 恵比寿ガーデンテラス式番館510 Tokyo, (JP)		<b>(81) 指定国</b> AU, CA, CN, JP, KR, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書
<b>(54) Title : PERCUTANEOUSLY ADMINISTRABLE PREPARATION FOR TREATING URINATION DISORDER</b>  <b>(54) 発明の名称</b> 排尿障害治療用経皮投与製剤  <b>(57) Abstract</b> <p>A percutaneously administrable preparation for treating urination disorder comprising a remedy for urination disorder and a pressure-sensitive adhesive containing low- and high-molecular-weight polyisobutylenes and a fat or oil as the principal base; and another such preparation comprising a remedy for urination disorder and a pressure-sensitive adhesive containing low- and high-molecular-weight polyisobutylenes, a fat or oil and a styrene-isoprene-styrene block copolymer as the principal base. These preparations, containing the above-specified base component, are excellent in stability even after the lapse of time, lowly irritative to the skin, and excellent in percutaneous absorbability.</p>		



排尿障害治療薬を、低分子量ポリイソブチレン、高分子量ポリイソブチレン及び油脂を主基剤として含む粘着剤中に含有させてなる排尿障害治療用経皮投与製剤である。また、排尿障害治療薬を、低分子量ポリイソブチレン、高分子量ポリイソブチレン、油脂及びスチレンイソプレンスチレンブロック共重合体を主基剤として含む粘着剤中に含有させてなる排尿障害治療用経皮投与製剤である。本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、このような特定の基剤成分を用いることにより、経時的安定性に優れ、皮膚に対して低刺激性であり、しかも経皮吸収性にも優れている。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BJ	ブルナリ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	モザンビーク	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TH	タイ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MW	モザンビーク	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド	VN	ベトナム
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
		LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

排 尿 障 害 治 療 用 経 皮 投 与 製 剤

## 技術分野

- 5       本発明は、排尿障害治療用経皮投与製剤に関する。さらに詳しく言うと、本発明は、尿失禁、排尿困難、頻尿または排尿痛等の排尿障害の治療に有効な経皮投与製剤に関する。

## 背景技術

- 10       排尿障害は、排尿行為に関する異常の総称で、尿失禁、排尿困難、頻尿、排尿痛等を包括している。

- その中でも、尿失禁は、どのような年齢層においても起こり得る排尿異常であり、近年一般大衆の関心が高まっている。特に、高齢者の尿失禁罹病率は非常に高く、なおも増加傾向にあり、高齢化社会を迎えるに  
15   あたって大きな問題となっている。また、高齢か否かを問わず、尿失禁に悩む女性は非常に多く、看過することができない。

          このような尿失禁等の排尿障害を治療するための試みも数多くなされており、多くの経口投与型排尿障害治療薬が既に市販されている。

- しかしながら、排尿障害をもたらす重症の脳血管障害や各所腫瘍手術  
20   後等の患者は、寝たきりで過ごす時間を必要とするため、一定時間毎に服用しなければならない経口投与型の施薬は、困難である場合が多い。

- 一方、薬物の経口投与による場合の肝臓のいわゆる「初回通過効果」による生物学的利用率の著しい低下を回避し、一時的な血中濃度の上昇による副作用の発現率の増大を防止するため、薬物を徐放化する方法と  
25   して、各種薬物を経皮投与形態物として製剤化する試みが多くなされている。排尿障害治療薬も、経皮投与製剤として投与することが望まれて

いる。

特開平 4 - 2 6 6 8 2 1 号公報には、テロジリン、オキシブチニン、プロピベリン、フラボキサート等の排尿障害治療薬を経皮吸収型の治療剤とすることが開示されている。

- 5      また、特開平 4 - 2 7 3 8 1 8 号公報には、テロジリン、オキシブチニン等を貼付剤、溶解剤等の経皮投与型治療剤とすることが開示されている。

- しかしながら、これらの公報の中では、製剤化において重要な薬物安定性や製剤の物性安定性、皮膚刺激性、持続放出性について、十分な検討がなされていない。例えば、上記特開平 4 - 2 6 6 8 2 1 号公報の中  
10      の実施例においては、テロジリン、オキシブチニンを塩酸塩として用い、水性基剤を調製して検討を行っているが、その処方中の多くの添加剤と水との相互作用により、十分な薬物安定性を期待することはできない。  
また、薬剤の投与は、上記の理由等により、1 日 1 回または 2 日に 1 回  
15      程度のように回数が少ないことが望まれるが、水性基剤の場合では、長時間の貼付における貼着安定性が劣るため、投与回数を多くする必要がある、望ましくない。

- また、上記特開平 4 - 2 7 3 7 1 8 号公報においても同様であり、薬物の安定性や皮膚刺激性等が劣り、製品化に値する要件を満たしている  
20      とは言えない。

従って、本発明は、有効成分である排尿障害治療薬を安定に保持し、その治療薬を持続的にしかも効果的に経皮吸収させ、優れた薬効を発現することができるような排尿障害治療用経皮投与製剤を提供することを目的とする。

- 25      本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、排尿障害治療薬を、低分子量ポリイソブチレンと高分子量ポリイソブチレンと油脂を主基剤として含む

粘着剤中に含有させることにより、上記の目的を達成することができる  
ことを見出し、本発明を完成させた。

#### 発明の開示

- 5       本発明は、排尿障害治療薬を、低分子量ポリイソブチレン、高分子量  
ポリイソブチレン及び油脂を主基剤として含む粘着剤中に含有させてな  
る排尿障害治療用経皮投与製剤である。

- 本発明はまた、前記粘着剤の全体の重量に基づいて、前記排尿障害治  
療薬 0.01～50 重量部を、前記低分子量ポリイソブチレン 1～60  
10   重量部、前記高分子量ポリイソブチレン 0.1～40 重量部及び前記油  
脂 10～60 重量部を主基剤として含む粘着剤中に含有させてなる前記  
排尿障害治療用経皮投与製剤である。

- 本発明はまた、排尿障害治療薬を、低分子量ポリイソブチレン、高分  
子量ポリイソブチレン、油脂及びスチレンイソプレンスチレンブロック  
15   共重合体を主基剤として含む粘着剤中に含有させてなる排尿障害治療用  
経皮投与製剤である。 本発明はまた、前記粘着剤の全体の重量に基づ  
いて、前記排尿障害治療薬 0.01～50 重量部を、前記低分子量ポリ  
イソブチレン 1～60 重量部、前記高分子量ポリイソブチレン 0.1～  
40 重量部、前記油脂 10～60 重量部及び前記スチレンイソプレンス  
20   チレンブロック共重合体 5～50 重量部を主基剤として含む粘着剤中に  
含有させてなる前記排尿障害治療用経皮投与製剤である。

      本発明はまた、前記排尿障害治療薬が、尿失禁治療薬、排尿困難治療  
薬、頻尿治療薬または排尿痛治療薬である前記排尿障害治療用経皮投与  
製剤である。

- 25    本発明はまた、前記低分子量ポリイソブチレンの粘度平均分子量が、  
10,000～100,000であり、前記高分子量ポリイソブチレンの粘度平均分

子量が、500,000～2,500,000である前記排尿障害治療用経皮投与製剤である。

本発明はまた、前記油脂が、粘度 $5 \sim 100 \text{ mm}^2/\text{s}$ の流動パラフィン、天然及び合成スクワレン並びにスクワランからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記排尿障害治療用経皮投与製剤である。

本発明はまた、経皮吸収促進剤を含む前記排尿障害治療用経皮投与製剤である。

以下、本発明について詳しく説明する。

本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤の有効成分である排尿障害治療薬は、これらに限定されないが、例えば、排尿障害の具体的な症状に応じて、尿失禁治療薬、排尿困難治療薬、頻尿治療薬または排尿痛治療薬に分類することができる。ここで、「尿失禁」とは、不随意的に尿を漏出することであり、膀胱に尿が充満して尿閉状態になるとあふれでてくる失禁 (overflow type)、尿意を感じると排尿を抑制できないため

10 起こる失禁 (urgent type)、腹圧上昇時のみに起こる失禁 (stress type)、尿道括約筋の機能喪失により膀胱に尿がたまらずに持続的に起こる失禁 (true type) 等がある。

「排尿困難」とは、尿のでにくい状態で、排尿開始の遅延、排尿時間の延長、腹圧を加えないと排尿が不能であるもの、尿線の細小、排尿終

20 末時の尿滴下等をさす。

「頻尿」とは、排尿回数の増加で、およそ1日10回以上排尿する場合をいい、頻尿が高度になると、排尿直後も尿意が消失しない尿しぶりの状態になる。就寝中に2回以上排尿する夜間頻尿もある。

「排尿痛」とは、排尿時に尿道に感じる疼痛で、排尿初期または排尿終末期にのみ感じることもある。また、膀胱充満時に膀胱部に感じる疼痛もある。

25

尚、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤の有効成分である排尿障害治療薬は、作用部位及び作用機序に応じて、1) 排尿筋の収縮を促進する薬剤、2) 排尿筋の収縮を抑制する薬剤、3) 括約筋の緊張を促進する薬剤及び4) 括約筋の緊張を抑制する薬剤に分類することができる。

- 5      上記1) 排尿筋の収縮を促進する薬剤としては、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、プロスタグランジン等が挙げられる。また、上記2) 排尿筋の収縮を抑制する薬剤としては、抗コリン薬、平滑筋弛緩薬、三環系抗うつ薬等が挙げられる。また、3) 括約筋の緊張を促進する薬剤としては、アドレナリン作動薬等が挙げられる。さらに、4) 括約筋の緊張を抑制する薬剤としては、 $\alpha$ 受容体遮断薬、骨格筋弛緩薬等
- 10      が挙げられる。

- これらの排尿障害治療薬の具体的な例としては、ベタネコール、ジスチグミン、プロスタグランジン類 ( $\text{PGE}_1$ 、 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  等)、プロバンテリン、オキシブチニン、テロリジン、フラボキサート、プロ
- 15      ビペリン、バミカミド、タムスロトシン、ウラビジル、チロプラミド、アルフゾシン、イミプラミン、アミトリプチン、エチルフェニレフリン、エフェドリン、フェノキシベンザミン、ブラゾシン、ブナゾシン、ジアゼパム、ダントロレン、クレンブテロール、テラゾシン、イナベリゾン、テルフラボキサート、ナフトビジル等、またはこれらの薬学的に許容さ
- 20      れ得る塩が挙げられる。薬学的に許容され得る塩の中では、塩酸塩が特に好ましい。

- 本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤における有効成分である排尿障害治療薬は、粘着剤全体の重量に基づいて、0.01～50重量部、好ましくは、0.1～30重量部、特に好ましくは1～20重量部の範囲
- 25      で含まれることが望ましい。含有量が0.01重量部に満たない場合は、治療薬の薬効が十分に期待できず、持続的な薬効の発現が望めない場合

がある。また、含有量が50重量部を越える場合は、基剤層の皮膚接着性が低下する傾向があり、好ましくない。

5 本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤において用いられる粘着剤は、低分子量ポリイソブチレンと高分子量ポリイソブチレンと油脂を主基剤として含む。本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、これら3種類  
主基剤を含むことによって、凝集力、粘着力等の接着剤としての性能に優れたものとなり、薬物放出を効率良くコントロールすることが可能となる。

10 前記低分子量ポリイソブチレンは、粘度平均分子量が10,000~100,000であり、前記高分子ポリイソブチレンは、粘度平均分子量が、500,000~2,500,000であることが好ましい。

前記油脂類は、粘度が5~100mm<sup>2</sup>/sの流動パラフィン、天然及び合成のスクワレン並びにスクワランからなる群から選ばれることが好ましい。

15 スクワレンまたはスクワランは、安全な炭化水素系化合物であり、低皮膚刺激性の点から化粧品としても汎用されており、本製剤においても好適に利用することができる。

これらの主基剤の含有量は、粘着性、凝集力等の製剤の接着剤としての物性や薬物放出性を考慮して定めることが好ましく、粘着剤全体の重量に基づいて、低分子量ポリイソブチレンが1~60重量部、特に20  
20 ~50重量部であり、高分子量ポリイソブチレンが0.1~40重量部、特に10~30重量部の範囲であることが好ましい。低分子量ポリイソブチレンの配合量が、1重量部未満であると粘着性が劣り、60重量部より多いと、凝集力が劣り、好ましくない。また、高分子量ポリイソブ  
25 チレンの配合量が、0.1重量部未満であると凝集力が劣り、40重量部より多いと、粘着性が劣り、好ましくない。



前記油脂類の配合量は、粘着剤全体の重量に基づいて、10～60重量部、特に20～50重量部であることが好ましい。油脂類を配合することによって、皮膚刺激性の低下及び薬物放出性の向上を図ることができるが、60重量部を越えると製剤としての凝集力が不足し、製剤の粘着性及び安定性に支障をきたすことがある。また、前記油脂類の含有量が10重量部未満であると、接着力が不足し、十分な粘着性を付与できず、好ましくない。

本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤に用いられる粘着剤は、さらに、スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体を含むものであってもよい。前記粘着剤は、スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体を含むことによって、さらに凝集力が向上し、前記製剤保存中の接着剤の滲み出し等を防止することができる。

スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体を含む場合は、粘着性、凝集力等の製剤の接着剤としての物性及び薬物放出性を考慮して、粘着剤全体の重量に基づいて、低分子量ポリイソブチレン1～30重量部、特に2～20重量部と、高分子量ポリイソブチレンを0.1～20重量部、特に0.1～10重量部と、スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体を5～50重量部、特に10～40重量部の範囲で配合されることが好ましい。低分子量ポリイソブチレンの配合量が、1重量部未満であると粘着性が劣り、30重量部を越えると、凝集力が劣り、好ましくない。また、高分子量ポリイソブチレンの配合量が、0.1重量部未満であると凝集力が劣り、20重量部を越えると、粘着性が劣り、好ましくない。また、スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体の配合量が、5重量部未満であると凝集力が劣り、50重量部を越えると、薬物の放出性が劣り、好ましくない。

また、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤には、所望により、皮膚

吸収促進剤も含まれることができる。本発明において用いられることができる皮膚吸収促進剤としては特に限定されないが、例えば 1-メントール、ハッカ油、d-リモネン等のテルペン油、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノオレエート、セバシン酸ジエチル等の脂肪酸エステル、エイゾン及び 1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン等のアザシクロアルカン類、その他オレイン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、オレイルアルコール、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン（以下、「HPE-101」と略記する）等が挙げられる。これらの皮膚吸収促進剤は、1種もしくは 2種の混合物が、粘着剤全体の重量に基づいて、15重量部以下、好ましくは 0.5～5重量部の範囲で配合されることができる。

さらに、本発明の粘着剤の基剤中には、必要に応じて、粘着付与樹脂、溶解剤若しくは溶解補助剤または化学的に安定な充填剤を配合することができる。粘着付与樹脂や充填剤を添加することにより、基剤の粘着性及び凝集力を損なうことなく、持続放出性を長時間にわたって達成することができる。

ここで使用することができる粘着付与樹脂としては、例えば、常温で結晶状態であり、軟化点が 50～250℃であるものが好ましく、具体的にはロジンまたはその誘導体、テルペン樹脂、テルペン、フェノール樹脂、石油樹脂、アルキル・フェノール樹脂、キシレン樹脂等が挙げられる。これらの樹脂は、1種または2種以上を、排尿障害治療用経皮投与製剤全体の重量に基づいて、50重量部以下、特に、5～40重量部の範囲で配合することが好ましい。

溶解剤または溶解補助剤としては、クロタミトン、(ポリ)エチレングリコール、(ポリ)プロピレングリコール等が挙げられる。これらは、1種または2種以上を、排尿障害治療用経皮投与製剤全体の重量に基づ

いて、10重量部以下、特に、0.1～5重量部の範囲で配合することが好ましい。

また充填剤としては、化学的に安定なものが好適であり、具体的には酸化チタン、酸化亜鉛、タルク、無水珪酸、珪酸マグネシウム、珪酸アルミニウム、ポリエチレンビーズ、ポリスチレンビーズ、ステアリン酸亜鉛などが挙げられ、その粒子径は20 $\mu$ m以下、好ましくは0.5～10 $\mu$ mのものが望ましい。これらの充填剤は、1種または2種以上を、  
5 排尿障害治療用経皮投与製剤全体の重量に基づいて、10重量部以下、好ましくは0.1～5重量部の範囲で配合することができる。

- 10 本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、前記粘着剤を、支持体の表面に塗布し、基剤層を形成してなるものであることが好ましい。

- 本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤に用いられることができる支持体としては特に限定されないが、皮膚面に貼付した際に、著しい違和感を生じない程度に柔軟性を有するものが好ましく、例えばポリエチレン、  
15 ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、エチレンー酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン等のプラスチックフィルム、アルミニウム箔、スズ箔等の金属箔、不織布、布、紙等からなる単層フィルムやこれらの積層フィルム等が挙げられる。また、これらの支持体は、前記基剤層との密着性、接着性を向上させるために、基剤層形成面  
20 にコロナ放電処理やプラズマ処理、酸化処理などを施すことが望ましい。

本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、皮膚面への貼着の直前までは、基剤層の露出面を、シリコーン樹脂やフッ素樹脂等を塗布することにより離型処理を施した紙やプラスチックフィルム等の剥離ライナーにより被覆、保護することが好ましい。

- 25 本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、排尿障害治療薬換算で1～50mgを、1日1回または2日に1回の間隔で経皮投与することが適当

であるが、3日以上に1回の間隔で投与してもよい。

### 図面の簡単な説明

第1図は、ラットによる経皮吸収試験の結果を示す。

5 第2図は、ヒト皮膚による経皮吸収試験の結果を示す。

第1図及び第2図において、○は下記実施例1の製剤、●は下記実施例2の製剤、□は下記実施例3の製剤、■は下記実施例4の製剤、◇は下記実施例5の製剤、×は下記実施例6の製剤、▣は下記実施例7の製剤、◆は下記比較例1の製剤、△は下記比較例2の製剤、▣は下記比較例3の製剤、|は下記比較例4の製剤、▣は下記比較例19の製剤、▣は比較例20の製剤の結果を示す。

10

第3図は、ラットによるシストメトリー法による薬効評価試験の結果を示す。

### 15 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明する。

#### 実施例1

	高分子量ポリイソブチレン	15.5重量部
	(粘度平均分子量1,110,000)	
20	低分子量ポリイソブチレン	16.5重量部
	(粘度平均分子量40,000)	
	スクワラン	45.0重量部
	水添ロジンエステル	10.0重量部
	ハッカ油	3.0重量部

25 上記からなる組成物を、ヘキサンに溶解して得られるポリイソブチレン溶液（固形分濃度25.0重量％）に、オキシブチニンを乾燥時の含

有量が10重量部となるように添加混合し、得られた混合物を、離型ライナー上に、乾燥後の厚みが50 $\mu$ mとなるように塗布し、乾燥して基剤層を形成した。

次に、このようにして得られた基剤層を、ポリエステルフィルム（厚み25 $\mu$ m）に転着して本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 実施例 2

- |    |   |          |
|----|---|----------|
|    | 高分子量ポリイソブチレン  | 17.0 重量部 |
|    | (粘度平均分子量1,110,000)                                  |          |
| 10 | 低分子量ポリイソブチレン  | 26.0 重量部 |
|    | (粘度平均分子量40,000)                                     |          |
|    | 流動パラフィン（クリストール（登録商標）                                |          |
|    | 352)  | 44.0 重量部 |
|    | HPE-101   | 3.0 重量部  |
| 15 | 上記からなる組成物を用いること以外は、実施例1と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。 |          |

## 実施例 3

- |    |   |          |
|----|---|----------|
|    | 高分子量ポリイソブチレン  | 22.0 重量部 |
|    | (粘度平均分子量990,000)  |          |
| 20 | 低分子量ポリイソブチレン  | 25.0 重量部 |
|    | (粘度平均分子量30,000)   |          |
|    | 流動パラフィン（クリストール（登録商標）  |          |
|    | 352)  | 43.0 重量部 |
| 25 | 上記からなる組成物を用い、オキシブチニンの代りに塩酸オキシブチニンを用いること以外は、実施例1と同様にして、本発明の排尿障害治 |          |

療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例 4

5	高分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量1,110,000)	2.0 重量部
	低分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量40,000)	7.0 重量部
	スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 流動パラフィン (クリストール (登録商標)	16.0 重量部
10	352)	34.0 重量部
	水添ロジンエステル	27.0 重量部
	HPE-101	3.0 重量部
	酸化防止剤	1.0 重量部

15 上記からなる組成物に、オキシブチニンの含有量が10重量部となるように添加し、窒素流下で180℃まで加熱し、混合攪拌した。2時間攪拌した後、得られた混合物を、離型ライナー上に、厚みが50μmとなるように塗布して、基剤層を形成した。

次に、このようにして得られた基剤層を、ポリエステルフィルム (厚み25μm) に転着して、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

20

#### 実施例 5

25	高分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量1,600,000) 低分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量30,000)	1.5 重量部  6.5 重量部
	スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体	13.0 重量部

流動パラフィン（クリストール（登録商標）

3 5 2)

3 0 . 0 重量部

流動パラフィン（クリストール（登録商標）

5 2)

7 . 0 重量部

5 水添ロジンエステル

2 6 . 0 重量部

酸化防止剤

1 . 0 重量部

上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、オキシブチニンを、含有量が15重量部となるように添加したこと以外は、実施例3と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

10

#### 実施例 6

高分子量ポリイソブチレン

2 . 6 重量部

(粘度平均分子量1,110,000)

低分子量ポリイソブチレン

1 0 . 2 重量部

15

(粘度平均分子量40,000)

スチレンイソブレンスチレンブロック共重合体 2 0 . 0 重量部

流動パラフィン

2 1 . 0 重量部

水添ロジンエステル

3 5 . 2 重量部

クロタミトン

5 . 0 重量部

20

酸化防止剤

1 . 0 重量部

上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、オキシブチニンを、含有量が5重量部となるように添加したこと以外は、実施例4と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 25 実施例 7

高分子量ポリイソブチレン

2 . 4 重量部

(粘度平均分子量1,600,000)

低分子量ポリイソブチレン 9.7 重量部

(粘度平均分子量30,000)

スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 18.1 重量部

5 流動パラフィン 19.8 重量部

水添ロジンエステル 34.0 重量部

クロタミトン 5.0 重量部

酸化防止剤 1.0 重量部

上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、オキシブチニンを、含有量が10重量部となるように添加したこと以外は、実施例4と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例 8

オキシブチニンの代りに、バミカミドを用いたこと以外は、実施例1と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例 9

高分子量ポリイソブチレン 1.0 重量部

(粘度平均分子量900,000)

20 低分子量ポリイソブチレン 16.0 重量部

(粘度平均分子量55,000)

スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 20.0 重量部

スクワレン 26.0 重量部

水添ロジンエステル 6.0 重量部

25 酸化防止剤 1.0 重量部

上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、バミカミ



ドを、含有量が30重量部となるように添加したこと以外は、実施例3と同様して、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例10

- 5      オキシブチニンの代りにナフトピジルを使用したこと以外は、実施例1と同様にして本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例11

	高分子量ポリイソブチレン	2.0重量部
10	(粘度平均分子量1,900,000)	
	低分子量ポリイソブチレン	10.0重量部
	(粘度平均分子量40,000)	
	スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体	8.0重量部
	流動パラフィン(クリストール(登録商標))	
15	352)	28.0重量部
	水添ロジンエステル	16.0重量部
	酸化防止剤	1.0重量部

- 上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、ナフトピジルを、含有量が35重量部となるように添加したこと以外は、実施例
- 20      3と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例12

オキシブチニンの代りにブラゾシンを用いたこと以外は、実施例2と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

25

#### 実施例13

	高分子量ポリイソブチレン	1.0 重量部
	(粘度平均分子量900,000)	
	低分子量ポリイソブチレン	22.0 重量部
	(粘度平均分子量15,000)	
5	スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体	13.0 重量部
	流動パラフィン (クリストール (登録商標)	
	352)	15.0 重量部
	水添ロジンエステル	15.0 重量部
	H P E - 1 0 1	3.0 重量部
10	酸化防止剤	1.0 重量部

上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、プラゾシンを、含有量が30重量部となるように添加したこと以外は、実施例3と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 15 実施例 1 4

塩酸オキシブチニンの代りに、フェゾシンを使用したこと以外は、実施例3と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例 1 5

20	高分子量ポリイソブチレン	34.0 重量部
	(粘度平均分子量600,000)	
	低分子量ポリイソブチレン	15.0 重量部
	(粘度平均分子量80,000)	
	流動パラフィン (クリストール (登録商標)	
25	352)	18.0 重量部
	ハッカ油	3.0 重量部

上記からなる組成物を用い、オキシブチニンの代りに、ブナゾシンを、含有量が30重量部となるように添加したこと以外は、実施例1と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 5 実施例 1 6

オキシブチニンの代りに、テラゾシンを用いたこと以外は、実施例4と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例 1 7

10	高分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量1,110,000)	12.0重量部
	低分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量80,000)	50.0重量部
	流動パラフィン (クリストール (登録商標) 352)	7.0重量部
15	水添ロジンエステル	8.0重量部
	ハッカ油	3.0重量部

上記からなる組成物を用い、オキシブチニンの代りに、テラゾシンを、含有量が20重量部となるように添加したこと以外は、実施例1と同様  
20 にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例 1 8

オキシブチニンの代りに、塩酸テロリジンを使用したこと以外は、実施例4と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

25

#### 実施例 1 9

- 高分子量ポリイソブチレン 12.0 重量部  
(粘度平均分子量1,900,000)
- 低分子量ポリイソブチレン 20.0 重量部  
(粘度平均分子量15,000)
- 5 流動パラフィン (クリストール (登録商標)  
352) 20.0 重量部
- ハッカ油 3.0 重量部
- 上記からなる組成物を用い、オキシブチニンの代りに、塩酸テロリジンを、含有量が45重量部となるように添加したこと以外は、実施例1
- 10 と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 実施例 20

オキシブチニンの代りに、イナベリゾンを用いたこと以外は、実施例4と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

15

#### 実施例 21

- 高分子量ポリイソブチレン 1.0 重量部  
(粘度平均分子量900,000)
- 低分子量ポリイソブチレン 8.0 重量部  
(粘度平均分子量40,000)
- 20 スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 40.0 重量部
- 流動パラフィン (クリストール (登録商標)  
352) 10.0 重量部
- 水添ロジンエステル 10.0 重量部
- 25 H P E - 1 0 1 5.0 重量部
- 酸化防止剤 1.0 重量部

上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、イナペリ  
 ゾンを、含有量が25重量部となるように添加したこと以外は、実施例  
 3と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 5 実施例 2 2

オキシブチニンの代りに、プロピベリンを用いたこと以外は、実施例  
 5と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 実施例 2 3

10	高分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量600,000)	15.0 重量部
	低分子量ポリイソブチレン (粘度平均分子量40,000)	12.0 重量部
	スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体	20.0 重量部
15	流動パラフィン (クリストール (登録商標) 352)	22.0 重量部
	酸化防止剤	1.0 重量部

上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、プロピベ  
 リンを、含有量が30重量部となるように添加したこと以外は、実施例  
 20 3と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 実施例 2 4

オキシブチニンの代りに、タムスロシンを使用したこと以外は、実施  
 例 5と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

25

## 実施例 2 5

高分子量ポリイソブチレン

2.0 重量部

(粘度平均分子量1,110,000)

低分子量ポリイソブチレン

8.0 重量部

(粘度平均分子量90,000)

5 スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 19.0 重量部

流動パラフィン (クリストール (登録商標)

352)

24.0 重量部

水添ロジンエステル

21.0 重量部

酸化防止剤

1.0 重量部

10 上記からなる組成物を用い、塩酸オキシブチニンの代りに、タムスロシンを、含有量が25重量部となるように添加したこと以外は、実施例3と同様にして、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 実施例 26

15 高分子量ポリイソブチレン 1.0 重量部

(粘度平均分子量2,200,000)

低分子量ポリイソブチレン

7.0 重量部

(粘度平均分子量30,0000)

スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 18.0 重量部

20 流動パラフィン (クリストール (登録商標)

352)

39.0 重量部

水添ロジンエステル

30.0 重量部

酸化防止剤

1.9 重量部

d-リモネン

3.0 重量部

25 上記からなる組成物に、オキシブチニンの含有量が0.1重量部となるように添加し、窒素気流中で180℃まで加熱し、混合攪拌した。2

時間攪拌した後、得られた混合物を、離型ライナー上に厚みが50  $\mu\text{m}$  となるように塗布して基剤層を形成した。次に、このようにして得られた基剤層を、ポリエステルフィルム（厚み25  $\mu\text{m}$ ）に転着して、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

5

## 実施例 27

高分子量ポリイソブチレン 0.5 重量部

（粘度平均分子量2,300,000）

低分子量ポリイソブチレン 9.0 重量部

10

（粘度平均分子量50,000）

スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 21.0 重量部

流動パラフィン（クリストール（登録商標）

352）

36.0 重量部

水添ロジンエステル

27.0 重量部

15

酸化防止剤

1.5 重量部

上記からなる組成物に、オキシブチニンの含有量が5重量部となるように添加し、窒素気流中で180℃まで加熱し、混合攪拌した。2時間攪拌した後、得られた混合物を、離型ライナー上に厚みが50  $\mu\text{m}$  となるように塗布して基剤層を形成した。次に、このようにして得られた基

20

剤層を、ポリエステルフィルム（厚み25  $\mu\text{m}$ ）に転着して、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 実施例 28

高分子量ポリイソブチレン 0.3 重量部

25

（粘度平均分子量1,900,000）

低分子量ポリイソブチレン

12.7 重量部

(粘度平均分子量90,000)

スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 24.0重量部

流動パラフィン (クリストール (登録商標)

352)

28.0重量部

5 水添ロジンエステル

30.0重量部

酸化防止剤

2.0重量部

上記からなる組成物に、オキシブチニンの含有量が3重量部となるように添加し、窒素気流中で180℃まで加熱し、混合攪拌した。2時間攪拌した後、得られた混合物を、離型ライナー上に厚みが50μmとなるように塗布して基剤層を形成した。次に、このようにして得られた基剤層を、ポリエステルフィルム (厚み25μm) に転着して、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 比較例 1

15 スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 18.0重量部

流動パラフィン (クリストール (登録商標)

352)

34.0重量部

水添ロジンエステル

34.0重量部

HPE-101

3.0重量部

20 酸化防止剤

1.0重量部

上記からなる組成物を用いること以外は、実施例4と同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 比較例 2

25 ゼラチン

15.0重量部

ニッカゾール TS-620

5.0重量部



	( 8 8 % 部分ケン化 ) ポリビニルアルコール	1 0 . 0 重量部
	グリセリン	2 5 . 6 重量部
	パラオキシ安息香酸メチル	0 . 2 重量部
	アルミニウムグリシネート	0 . 2 重量部
5	精製水	4 0 . 0 重量部
	オキシブチニン	4 . 0 重量部

7 0 ° C に加熱した精製水に、上記のゼラチン、ポリビニルアルコール及びニッカゾール T S - 6 2 0 を順次溶解し、溶解物 ( I ) を得た。次に、同じく 7 0 ° C に加熱したグリセリンに、パラオキシ安息香酸メチル、

10 オキシブチニンを溶解させた後、無水マレイン酸 - メチルビニルエーテル共重合体及びアルミニウムグリシネートを均一に分散させたものを、前記溶解物 ( I ) に加え、混合した、次いで、このようにして得られた混合物を、シリコン処理した離型ライナー上に、厚さが 3 0 0  $\mu$ m となるように塗布し、片面を P E T 処理した不織布の処理面上に転着し、オ

15 キシブチニン含有バップ製剤を得た。

### 比較例 3

	アクリル酸 2 - エチルヘキシル	7 5 . 0 重量部
	メタクリル酸メチル	1 5 . 0 重量部
20	アクリル酸	1 0 . 0 重量部
	アゾビスイソブチロニトリル	0 . 0 2 重量部

上記からなる組成物を、酢酸エチル / トルエン ( 1 / 1 ) 溶媒中で、固形分濃度が 4 0 重量 % となるように、6 0 ° C において 4 8 時間重合反応を行い、得られたポリマー溶液に、イソシアネート系架橋剤 0 . 1 重量部及びオキシブチニンを、オキシブチニンの乾燥時の含量が 1 0 重量部となるように添加し、シリコン処理したライナー上に乾燥時の厚さが

25

50  $\mu\text{m}$ となるように塗膏し、乾燥させた。次いで、このようにして得られた基剤層を、ポリエステルフィルム（厚さ25  $\mu\text{m}$ ）上に転着し、オキシブチニン含有アクリル系テープ製剤を得た。

#### 5 比較例 4

	ゼラチン	3.0 重量部
	無水マレイン酸－メチルビニルエーテル共重合体 (GANTREZ 169)	3.0 重量部
	部分ケン化ポリビニルアルコール	5.0 重量部
10	ポリアクリル酸ナトリウム	2.0 重量部
	グリセリン	31.0 重量部
	バラオキシ安息香酸メチル	0.2 重量部
	精製水	49.6 重量部
	オキシブチニン	4.0 重量部
15	70℃に加熱した精製水に、上記のゼラチン、ポリアクリル酸ナトリウム、無水マレイン酸－メチルビニルエーテル共重合体を順次溶解し、溶解物（I）を得た。次いで、同じく70℃に加熱したグリセリンに、部分ケン化ポリビニルアルコール、バラオキシ安息香酸メチル及びオキシブチニンを溶解させた後、前記溶解物（I）に加え、混合した後、シリコン処理した離型ライナー上に、基剤層の厚さが、300 $\mu\text{m}$ となるように塗布した。次いで、それを片面をPET処理した不織布の処理面上に転着し、オキシブチニン含有バップ製剤を得た。	
20		

#### 比較例 5

- 25 高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量1,110,000）を32.0重量部とし、低分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例1

と同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 比較例 6

低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量40,000）を 3 2 . 0 重量  
5 部とし、高分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例 1 と  
同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 比較例 7

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量1,110,000）を 4 3 . 0 重  
10 量部とし、低分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例 2 と  
同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 比較例 8

低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量40,000）を 4 3 . 0 重量  
15 部とし、高分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例 2 と  
同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 比較例 9

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量990,000）を 4 7 . 0 重量  
20 部とし、低分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例 3 と  
同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

#### 比較例 1 0

低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量30,000）を 4 7 . 0 重量  
25 部とし、高分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例 3 と  
同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 比較例 1 1

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量1,110,000）を9.0重量部とし、低分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例4と同様に  
5 同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 比較例 1 2

低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量40,000）を9.0重量部とし、高分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例4と同様に  
10 同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 比較例 1 3

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量1,600,000）を8.0重量部とし、低分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例5と同様に  
15 同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 比較例 1 4

低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量30,000）を8.0重量部とし、高分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例5と同様に  
20 同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 比較例 1 5

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量1,110,000）を12.8重量部とし、低分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例6  
25 同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 比較例 1 6

低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量40,000）を12.8重量部とし、高分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例6と同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

5

## 比較例 1 7

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量1,600,000）を12.1重量部とし、低分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例7と同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

10

## 比較例 1 8

低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量30,000）を12.1重量部とし、高分子量ポリイソブチレンを用いないこと以外は、実施例7と同様にして、排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

15

## 比較例 1 9

（特開平4-273818号公報の実施例3と同一の組成及び方法による排尿障害治療用経皮投与製剤の製造）

エチルヘキシルアクリレート 82.0重量部

20 (ドイツ、ロームファーム社製)

プロピレングリコール 8.0重量部

オキシブチニン 10.0重量部

エチルヘキシルアクリレート懸濁液（7927/80、ロームファーム社製）を120℃で30分加熱し、粘着層を得た。冷後、これにプロ  
25 ビレングリコールを溶解したオキシブチニンを混合して経皮吸収用粘着剤を得た。この粘着剤を剥離ライナーであるポリエチレン加工紙表面に

- 厚み 50  $\mu\text{m}$  となるよう塗布して、オキシブチニンを含有する貼付剤の薬物含有層を得た。次いで、支持体である酸化処理加工を表面に施した多孔性ポリエチレンフィルム（孔径約 0.2 mm、孔間距離 1.5 mm）の処理面に前記の薬物層を、その離型ライナーの反対側の面が接するように貼り合わせてオキシブチニン含有排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。

## 比較例 20

（特開平 4 - 9 9 7 1 9 号公報の実施例 3 と同一の組成及び方法による排尿障害治療用経皮投与製剤の製造）

- |    |   |          |
|----|---|----------|
| 10 | 精製水   | 31.5 重量部 |
|    | オレイン酸   | 1.0 重量部  |
|    | グリセリン   | 15.0 重量部 |
|    | ブタンジオール   | 15.0 重量部 |
|    | カルボキシメチルセルロースナトリウム  | 9.0 重量部  |
| 15 | ポリアクリル酸ナトリウム  | 7.0 重量部  |
|    | ゼラチン  | 4.0 重量部  |
|    | カオリン  | 7.0 重量部  |
|    | クエン酸  | 0.5 重量部  |
|    | 塩酸オキシブチニン   | 10.0 重量部 |
| 20 | 塩酸オキシブチニンを水に溶解し、これを上記の他の成分と均一に混練して、オキシブチニン含有排尿障害治療用経皮投与製剤を得た。 |          |

## 試験例 1

（経時安定性試験）

- 25 実施例 1 ~ 7 及び比較例 1 ~ 18 において得られた製剤の経時安定性を調査するために、各製剤保存中の薬物の残存量（実施例 1 ~ 7 及び比

較例 1 ～ 4 ) 及び物性の経時的変化 ( 実施例 1 ～ 7 及び比較例 1 ～ 1 8 ) について試験を行った。各製剤の保存の条件は、4 0 °C においてアルミ包剤中に密封することとした。各製剤中のオキシブチニンの薬物残存量は H P L C 法により測定した。

- 5      また、物性面では粘着性及び外観について観察を行った。粘着性は、プローブタックテスター ( 理学工業 ( 株 ) 製 ) を用いて、経時的な粘着力 ( プローグタック値 ( g / cm<sup>2</sup> ) ) の変化を観察した。外観は、下記の基準に従って、評価した。

結果を下記表 1 及び表 2 に示す。

10

表 1

## オキシブチニン残存量の経時的変化 ( 重量 % )

実施例								比較例				
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
15	1 月	99.9	99.9	99.7	99.8	99.9	99.9	99.8	99.5	98.4	99.5	99.0
	2 月	99.7	99.1	99.5	99.8	99.2	99.7	99.5	99.1	96.3	97.5	85.6
	3 月	99.1	98.3	99.1	99.8	98.5	99.3	99.2	98.9	91.0	93.5	78.6
	6 月	98.6	98.4	98.9	99.5	97.9	98.7	98.4	98.6	84.1	88.6	68.3
20												

25

表2

## 製剤の物性の経時的变化

## 実施例

		-----						
		1	2	3	4	5	6	7
5	初	211	209	211	212	237	310	305
	期 外観	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
-----								
10	1	200	207	210	222	226	308	303
	月 外観	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
-----								
	2	205	195	208	220	226	307	301
	月 外観	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
15	3	198	203	205	219	220	305	301
	月 外観	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
-----								
20	6	208	195	204	215	210	301	298
	月 外観	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
-----								

粘着力プローブタック値：(g/cm<sup>2</sup>)

◎：変化なし ○：若干の粘度の低下あり

△：若干の滲み出しあり ×：滲み出し及び糸引きあり



表 2 (続き)

製剤の物性の経時的変化

## 比較例

-----										
5		1	2	3	4	5	6	7	8	9
-----										
	初 プローブ タック	450	50	305	34	99	230	101	242	98
	期 外観	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
-----										
10	1 プローブ タック	420	49	303	32	98	232	98	240	96
	月 外観	◎	○	◎	○	◎	×	◎	×	◎
-----										
	2 プローブ タック	400	40	306	30	95	240	101	236	97
	月 外観	◎	△	◎	△	◎	×	◎	×	◎
-----										
15	3 プローブ タック	400	32	301	29	97	242	97	243	91
	月 外観	◎	△	○	△	◎	×	◎	×	◎
-----										
	6 プローブ タック	398	—	300	25	95	245	98	241	93
20	月 外観	◎	×	△	×	◎	×	◎	×	◎
-----										

粘着力プローブタック値：(g/cm<sup>2</sup>)

◎：変化なし ○：若干の粘度の低下あり

△：若干の滲み出しあり ×：滲み出し及び糸引きあり

表 2 (続き)

製剤の物性の経時的変化

## 比較例

-----										
5		10	11	12	13	14	15	16	17	18
-----										
	初 プローブタック	235	108	245	110	252	152	358	161	382
	期 外観	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
-----										
10	1 プローブタック	248	105	246	105	251	154	352	160	386
	月 外観	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×
-----										
	2 プローブタック	240	102	250	105	248	150	351	158	390
	月 外観	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×
-----										
15	3 プローブタック	245	108	252	107	250	155	360	157	395
	月 外観	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×
-----										
	6 プローブタック	242	103	260	108	251	152	355	155	397
20	月 外観	×	◎	×	◎	×	◎	×	◎	×
-----										

粘着力プローブタック値：(g/cm<sup>2</sup>)

◎：変化なし ○：若干の粘度の低下あり

△：若干の滲み出しあり ×：滲み出し及び糸引きあり

表 1 に示される結果から明らかであるように、本発明の実施例の排尿障害治療用経皮投与製剤中のオキシブチニン残存量はほとんど変化がなく、安定であったのに対し、比較例の製剤中のオキシブチニン残存量は、比較例 1 を除いて、経時的に著しく軽減しており、安定性が劣っていた。

5 また、表 2 に示される結果から明らかであるように、本発明の実施例の排尿障害治療用経皮投与製剤は、いずれも十分な物性安定性を示したのに対し、比較例の製剤では物性安定性が著しく劣っており、製品化が不可能であることが判明した。

10 尚、実施例 8 ～ 28 において得られた各排尿障害治療用経皮投与製剤についても、実施例 1 ～ 7 の各排尿障害治療用経皮投与製剤と同様の経時安定性を示した。

## 試験例 2

### (皮膚刺激性試験)

15 実施例 1 ～ 7 及び比較例 1 ～ 4 において得られた各製剤の皮膚刺激性を調べるために、健康人男子におけるパッチテスト（48 時間貼付）を実施した。結果を下記表 3 に示す。

表 3

### 皮膚刺激性試験結果

20	実施例							比較例				
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	
	S I 値	10.3	7.8	9.4	13.0	14.6	7.8	9.2	24.8	30.5	45.4	21.3
25												

S I 値：皮膚刺激指数

表 3 に示される結果より、実施例 1 ～ 7 の本発明の尿失禁治療用経皮投与製剤は低刺激性であるが、比較例 1 ～ 4 の製剤は、刺激性が高く、経皮投与製剤として性能が劣ることが明らかである。

## 5 試験例 3

(ラットによる経皮吸収試験)

ラットを用い、実施例 1 ～ 7 並びに比較例 1 ～ 4、19 及び 20 において得られた各製剤の *in vivo* の経皮吸収性の検討を行った。直径 2 cm の円形に調製した各製剤を、除毛したラットの腹部に適用し、経時的な血中濃度をガスクロマトグラフィーにより測定した。結果を第 1 図に示す。第 1 図に示された結果から、実施例 1 ～ 7 の本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、比較例 1 ～ 4、19 及び 20 の各製剤に比べて、優れた経皮吸収性を有することが明らかである。

## 15 試験例 4

(ヒト皮膚による経皮吸収試験)

cadaver skin を用いて、実施例 1 ～ 7 並びに比較例 1 ～ 4、19 及び 20 において得られた各製剤の *in vitro* の経皮吸収性の検討を行った。直径 3 cm の円形に調製した各製剤を、cadaver skin に適用し、フラクションコネクターに接続したフローセルにセットし、経時的な薬物透過量をガスクロマトグラフィーにより測定した。結果を第 2 図に示す。第 2 図に示された結果から、実施例 1 ～ 7 の本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、比較例 1 ～ 4、19 及び 20 の製剤に比べて優れた経皮吸収性を有することが明らかである。

25

## 試験例 5

(ラットによるシストメトリー法による薬効評価試験)

ウレタン麻酔下にラットの腹部を正中切開し、膀胱頂部に二腔カテ  
テルを挿入した。片側のカテテルは膀胱内圧測定用のトランスデュー  
サーに、他方のカテテルは持続注入ポンプに接続した。膀胱内に 3 7  
5 °C に加温した生理食塩水を 4 6  $\mu$  l / 分の流速で注入すると、数分後に、  
排尿を伴った一過性の排尿収縮が観察された。そのとき排尿が起こるま  
でに注入された生理食塩水の容量を排尿閾値容量 (V T)、排尿直前の  
膀胱内圧を排尿閾値圧 (P T)、さらに排尿収縮時の最高内圧を最大排  
尿圧 (P max) とし、これら三つのパラメーターに対する本発明の排尿  
10 障害治療用経皮投与製剤の薬理作用を検討した。

これらの試験は、上記実施例 4 で得られた本発明の排尿障害治療用経  
皮投与製剤をラットの胸部に 2 cm<sup>2</sup> 貼付して行なった。結果を第 3 図に  
示す。

第 3 図に示されるように、本発明の経皮投与製剤は、無処置群と比べ  
15 て、貼付後 2 4 時間においても有意に排尿閾値容量 (V T) が増大した。  
排尿閾値容量 (V T) が大きいほど、蓄積される尿量が増大し、排尿間  
隔が延長されるが、本発明の経皮投与製剤を貼付することにより排尿閾  
値容量 (V T) が増大したのは、本製剤に含まれる排尿障害治療薬、オ  
キシブチニンが有する膀胱平滑筋弛緩作用と抗コリン作用の相乗作用に  
20 よる効果によるものと考えられる。

また、排尿閾値圧 (P T) は、無処置群と比べて変化は観察されな  
かったが、最大排尿圧 (P max) は有意に低下した。この最大排尿圧 (P m  
ax) の有意の低下は、本製剤に含まれる排尿障害治療薬、オキシブチ  
ニンが有する抗コリン作用のためであると推測される。

25 以上の本試験の結果より、本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、  
優れた薬理効果を示し、かつその薬理効果の持続性を有することが明ら

かである。

#### 産業上の利用可能性

5 本発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、上記した特定の基剤成分を用いることにより、経時的安定性に優れ、皮膚に対して低刺激性であり、経皮吸収性にも優れている。

また、配合された排尿障害治療薬が皮膚を經由して直接循環血中に持続的に放出されるので、経口投与時に生じる肝臓での初回通過効果による代謝を受けず、また一時的な血中濃度の上昇による副作用も生じない。  
10 また、排尿障害治療薬の生物学的利用率が高まり、効率良く生体内へ投与することができる。

また、所望により、皮膚吸収促進剤を配合すれば、さらに良好な経皮吸収性を得ることができ、優れた効果を発揮することができる。

さらに、本発明発明の排尿障害治療用経皮投与製剤は、投与回数（単位時間当たりの投与回数）が少なくて済むので、皮膚へ与えるダメージを最小限度に抑えることができる。  
15

20

25

## 請求の範囲

1. 排尿障害治療薬を、低分子量ポリイソブチレン、高分子量ポリイソブチレン及び油脂を主基剤として含む粘着剤中に含有させてなる排尿障害治療用経皮投与製剤。
- 5 2. 前記粘着剤の全体の重量に基づいて、前記排尿障害治療薬 0.01～50 重量部を、前記低分子量ポリイソブチレン 1～60 重量部、前記高分子量ポリイソブチレン 0.1～40 重量部及び前記油脂 10～60 重量部を主基剤として含む粘着剤中に含有させてなる請求の範囲第 1 項に記載の排尿障害治療用経皮投与製剤。
- 10 3. 排尿障害治療薬を、低分子量ポリイソブチレン、高分子量ポリイソブチレン、油脂及びスチレンイソプレンスチレンブロック共重合体を主基剤として含む粘着剤中に含有させてなる排尿障害治療用経皮投与製剤。
- 15 4. 前記粘着剤の全体の重量に基づいて、前記排尿障害治療薬 0.01～50 重量部を、前記低分子量ポリイソブチレン 1～60 重量部、前記高分子量ポリイソブチレン 0.1～40 重量部、前記油脂 10～60 重量部及び前記スチレンイソプレンスチレンブロック共重合体 5～50 重量部を主基剤として含む粘着剤中に含有させてなる請求の範囲第 3 項に記載の排尿障害治療用経皮投与製剤。
- 20 5. 前記排尿障害治療薬が、尿失禁治療薬、排尿困難治療薬、頻尿治療薬または排尿痛治療薬である請求の範囲第 1～4 項のいずれかに記載の排尿障害治療用経皮投与製剤。
6. 前記排尿障害治療薬が、尿失禁治療薬である請求の範囲第 1～4 のいずれかに記載の排尿障害治療用経皮投与製剤。
- 25 7. 前記低分子量ポリイソブチレンの粘度平均分子量が、10,000～100,000 であり、前記高分子量ポリイソブチレンの粘度平均分子量が、500,0

00～2,500,000である請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の排尿障害治療用経皮投与製剤。

8. 前記油脂が、粘度 $5 \sim 100 \text{ mm}^2/\text{s}$ の流動パラフィン、天然及び合成スクワレン並びにスクワランからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の排尿障害治療用経皮投与製剤。

9. さらに、経皮吸収促進剤を含む請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の排尿障害治療用経皮投与製剤。

10

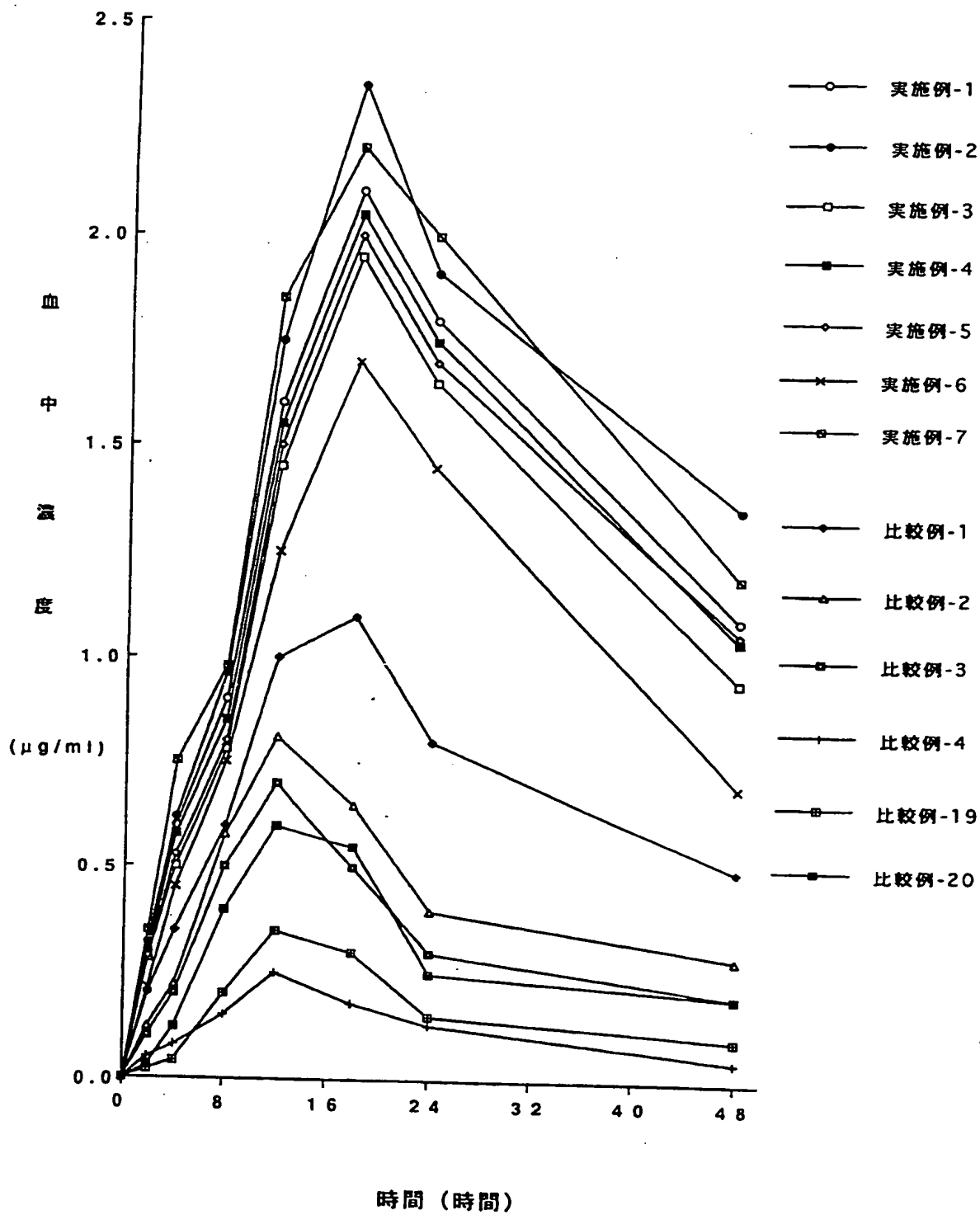
15

20

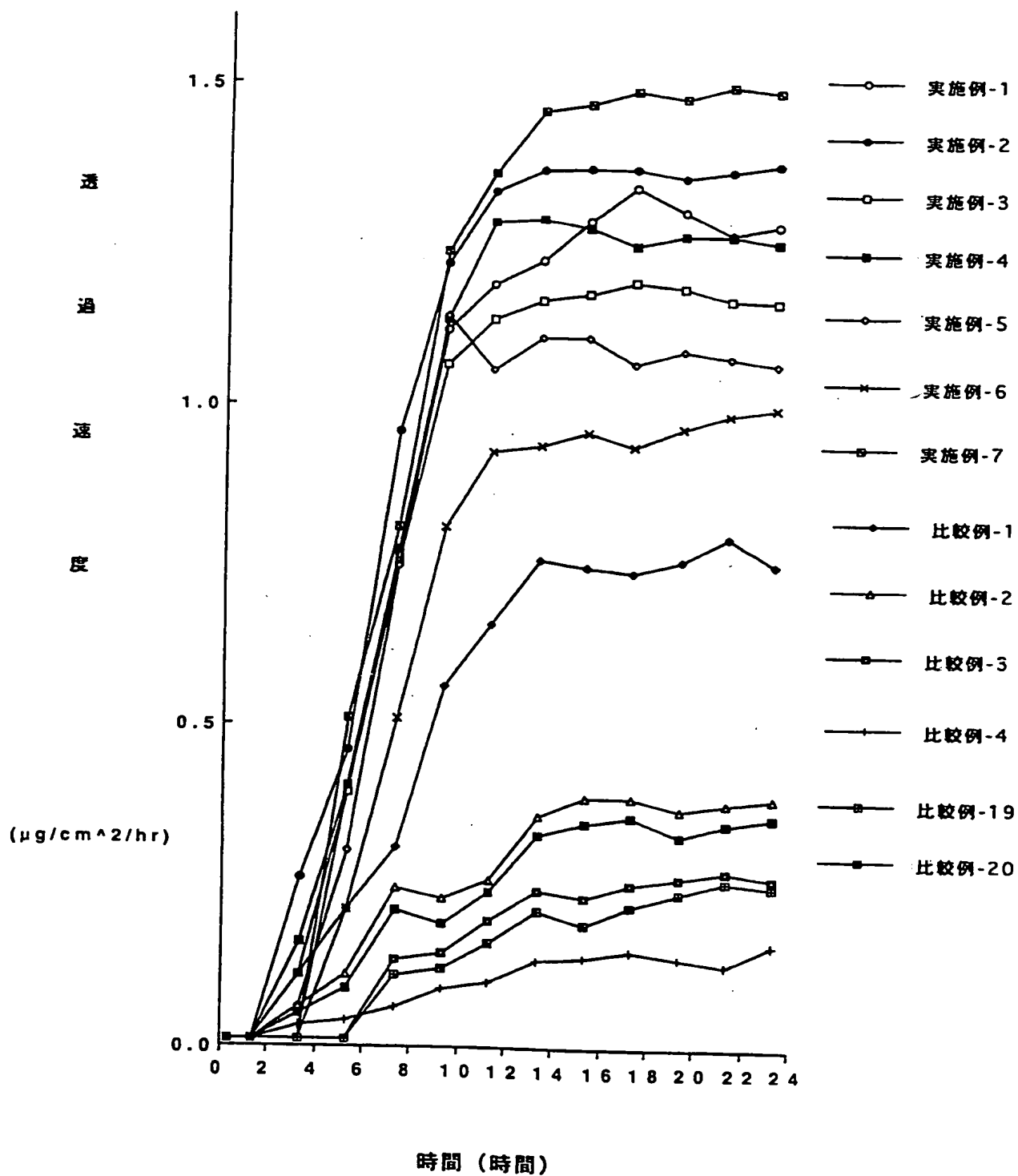
25



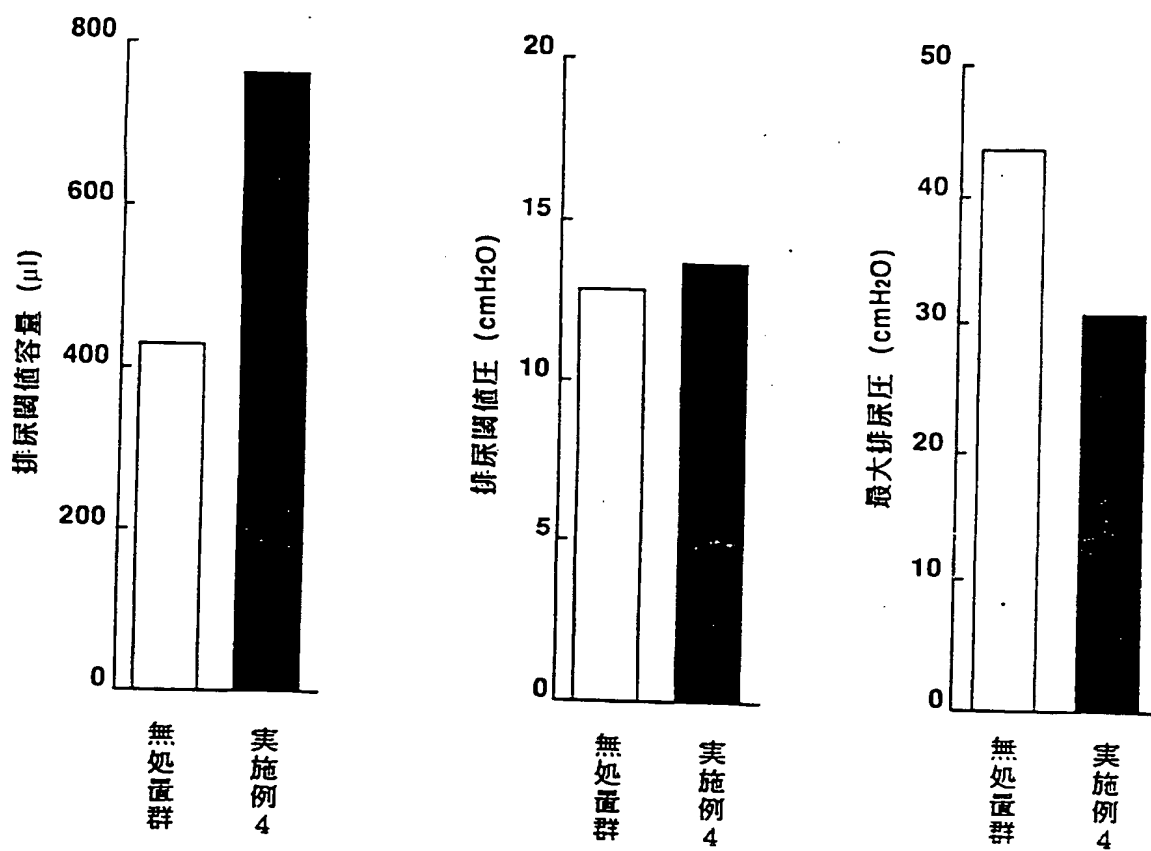
第 1 図



## 第 2 図



## 第 3 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP95/00946

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 4-95023, A (Nitto Denko Corp.), March 27, 1992 (27. 03. 92) (Family: none)	1 - 9
Y	JP, 61-271219, A (Baiyarsdorf AG), December 1, 1986 (01. 12. 86) & US, 4776850, A & DE, 3518707, A	1 - 9
Y	JP, 4-99720, A (Nitto Denko Corp., Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), March 31, 1992 (31. 03. 92) & EP, 374980, A	1 - 9
A	JP, 4-273818, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., Taro Ogiso), September 30, 1992 (30. 09. 92) (Family: none)	1 - 9
A	JP, 4-266821, A (Reard Chemical K.K.), September 22, 1992 (22. 09. 92) (Family: none)	1 - 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 27, 1995 (27. 07. 95)

Date of mailing of the international search report

August 22, 1995 (22. 08. 95)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl<sup>6</sup> A61K9/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl<sup>6</sup> A61K9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 4-95023, A (日東電工株式会社), 27. 3月 1992 (27. 03. 92) (ファミリーなし)	1-9
Y	JP, 61-271219, A (バイヤースドルフ・アクチエンゲ ゼルシャフト), 1. 12月 1986 (01. 12. 86) &US, 4776850, A&DE, 3518707, A	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 07. 95

国際調査報告の発送日

22.08.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉 住 和 之

4 C 9 1 6 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3452

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 4-99720, A (日東電工株式会社, 北陸製薬株式会社), 31. 3月. 1992 (31. 03. 92) & EP, 374980, A	1-9
A	JP, 4-273818, A (キッセイ薬品工業株式会社, 小木曾 太郎), 30. 9月. 1992 (30. 09. 92) (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 4-266821, A (リードケミカル株式会社), 22. 9月. 1992 (22. 09. 92) (ファミリーなし)	1-9